

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

Date of mailing (day/month/year) 24 January 2001 (24.01.01)	To: Commissioner US Department of Commerce United States Patent and Trademark Office, PCT 2011 South Clark Place Room CP2/5C24 Arlington, VA 22202 ETATS-UNIS D'AMERIQUE in its capacity as elected Office
International application No. PCT/DE00/01945	Applicant's or agent's file reference 401088GA
International filing date (day/month/year) 10 June 2000 (10.06.00)	Priority date (day/month/year) 14 June 1999 (14.06.99)
Applicant BERTLING, Wolf et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:
07 December 2000 (07.12.00)

in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election was

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Maria Kirchner Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	--

THIS PAGE BLANK (USPTO)

10/018449
531 Rec'd PCT 14 DEC 2001

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Application No. :

U.S. National Serial No. :

Filed :

PCT International Application No. : PCT/DE00/01945

VERIFICATION OF A TRANSLATION

I, Susan POTTS BA ACIS

Director to RWS Group plc, of Europa House, Marsham Way, Gerrards Cross, Buckinghamshire, England declare:

That the translator responsible for the attached translation is knowledgeable in the German language in which the below identified international application was filed, and that, to the best of RWS Group plc knowledge and belief, the English translation of the international application No. PCT/DE00/01945 is a true and complete translation of the above identified international application as filed.

I hereby declare that all the statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the patent application issued thereon.

Date: October 9, 2001

Signature of Director :



For and on behalf of RWS Group plc

Post Office Address :

Europa House, Marsham Way,
Gerrards Cross, Buckinghamshire,
England.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

WIPO

(43) International publication date
21 December 2000 (21.12.2000)

PCT

(10) International publication number
WO 00/77496 A1

(51) International patent classification⁷: G01N 21/75 [DE/DE]; Meisenweg 22, D-91056 Erlangen (DE).
33/543, 21/63 HASSMANN, Jörg [DE/DE]; Hofmannstrasse 118 a,
D-91052 Erlangen (DE).

(21) International application number: PCT/DE00/01945 (74) Attorney: GASSNER, Wolfgang;
(22) International filing dat 10 June 2000 (10.06.2000) Nägelbachstrasse 49a, D-91052 Erlangen (DE).

(25) Language of filing: German (81) Designated states (national): CA, JP, KR, US.

(26) Language of publication: German (84) Designated states (regional): European Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

(30) Data relating to the priority: 199 27 051.1 14 June 1999 (14.06.1999) DE
Published:
With the International Search Report.
Before expiry of the period provided for amending the claims, will be republished if such amendments are received.

(71) Applicant (for all designated States except US): NOVEMBER AKTIENGESELLSCHAFT FUER MOLEKULARE MEDIZIN [DE/DE]; Ulrich-Schalk-Strasse 3a, D-91056 Erlangen (DE).

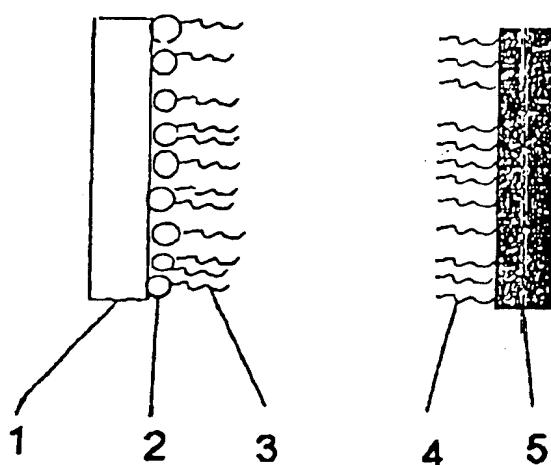
(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (US only): BERTLING, Wolf

For an explanation of the two-letter codes and the other abbreviations, reference is made to the explanations ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") at the beginning of each regular edition of the PCT Gazette.

As printed

(54) Title: METHOD AND DEVICE FOR IDENTIFYING A POLYMER

(54) Bezeichnung: VERFAHREN UND VORRICHTUNG ZUR IDENTIFIZIERUNG EINES POLYMERS



(57) Abstract: The invention relates to a method for identifying a first polymer (4, 7) which is bonded to a first phase (5) that reflects electromagnetic waves. Said method comprises the following steps: (a) bringing the first polymer (4, 7) into contact with a second polymer (3, 8), which is bonded to a solid second phase (1) by metallic clusters (2), said second phase being permeable to electromagnetic waves; (b) irradiating the second phase (1) with electromagnetic waves; and (c) determining the change in the properties of the reflected electromagnetic waves.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Identifizierung eines an einer elektromagnetische Wellen reflektierenden ersten Phase (5) gebundenen ersten Polymers (4, 7) mit folgenden Schritten: (a) Inkontaktbringen des ersten Polymers (4, 7) mit einem zweiten Polymer (3, 8), das über metallische Cluster (2) an eine feste für elektromagnetische Wellen durchlässige zweite Phase (1) gebunden ist, (b) Durchstrahlen der zweiten Phase (1) mit elektromagnetischen Wellen und, (c) Erfassen der Änderung der Eigenschaften der reflektierten elektromagnetischen Wellen.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 401088GA	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen PCT/DE 00/ 01945	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 10/06/2000	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 14/06/1999
Anmelder		
NOVEMBER AKTIENGESELLSCHAFT . . .		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. **Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen** (siehe Feld I).

3. **Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung** (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. 1

wie vom Anmelder vorgeschlagen

weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

keine der Abb.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE 00/01945

A. Klassifizierung des Anmeldungsgegenstandes
IPK 7 G01N21/75 G01N33/543 G01N21/63

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 G01N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, INSPEC, BIOSIS, COMPENDEX

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^o	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 4 687 732 A (BRIGATI DAVID J ET AL) 18. August 1987 (1987-08-18)	1,15
A	Spalte 4, Zeile 5 -Spalte 9, Zeile 10	3-5, 10-12, 19-22, 25,27,28
	Spalte 21, Zeile 52 -Spalte 22, Zeile 45 ---	
Y	WO 98 48275 A (SCHALKHAMMER THOMAS ;BAUER GEORG (AT); PITTLER FRITZ (AT)) 29. Oktober 1998 (1998-10-29)	1,15
A	in der Anmeldung erwähnt Seite 1 -Seite 6	3-7,12, 16,19-23
	---	-/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

29. September 2000

10/10/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Stuebner, B

THIS PAGE BLANK (USPTO)

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 762 122 A (BAYER AG) 12. März 1997 (1997-03-12) Seite 2, Zeile 58 -Seite 5, Zeile 11; Abbildung 1 ---	1, 3-6, 12, 15, 18-23
A	WO 97 04129 A (PHARMACIA BIOSENSOR AB ;MALMQVIST MAGNUS (SE); PERSSON BJOERN (SE)) 6. Februar 1997 (1997-02-06) in der Anmeldung erwähnt Seite 5, Absatz 9 -Seite 11, Absatz 16 ---	1, 3-6, 12, 15, 19-23
A	US 5 686 071 A (SUBRAMANIAN RAMASWAMY ET AL) 11. November 1997 (1997-11-11) Spalte 1, Zeile 66 -Spalte 2, Zeile 12 ---	1, 12, 15, 19
A	DE 196 21 312 A (BAYER AG) 4. Dezember 1997 (1997-12-04) Zusammenfassung ---	1, 15
A	FR 2 762 394 A (BIO MERIEUX) 23. Oktober 1998 (1998-10-23) Seite 2, Zeile 1 -Seite 7, Zeile 24 -----	1, 15

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 00/01945

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 4687732	A 18-08-1987	AT 80462 T		15-09-1992
		AU 580263 B		12-01-1989
		AU 3150384 A		04-01-1985
		CA 1237369 A		31-05-1988
		DE 3485918 D		15-10-1992
		DE 3485918 T		15-04-1993
		DK 59985 A		10-04-1985
		EP 0149654 A		31-07-1985
		ES 533313 D		01-04-1986
		ES 8606656 A		01-10-1986
		IL 72096 A		15-12-1989
		JP 60501573 T		19-09-1985
		WO 8404970 A		20-12-1984
-----	-----	-----	-----	-----
WO 9848275	A 29-10-1998	AT 68097 A		15-02-1998
		AU 7011898 A		13-11-1998
		EP 0979408 A		16-02-2000
-----	-----	-----	-----	-----
EP 0762122	A 12-03-1997	DE 19530078 A		20-02-1997
		CA 2183204 A		17-02-1997
		JP 9054094 A		25-02-1997
-----	-----	-----	-----	-----
WO 9704129	A 06-02-1997	EP 0842295 A		20-05-1998
		US 5972612 A		26-10-1999
-----	-----	-----	-----	-----
US 5686071	A 11-11-1997	AU 6151796 A		24-12-1996
		WO 9639124 A		12-12-1996
-----	-----	-----	-----	-----
DE 19621312	A 04-12-1997	WO 9745739 A		04-12-1997
		EP 0906572 A		07-04-1999
-----	-----	-----	-----	-----
FR 2762394	A 23-10-1998	AU 7436298 A		11-11-1998
		EP 0975968 A		02-02-2000
		WO 9847000 A		22-10-1998
-----	-----	-----	-----	-----

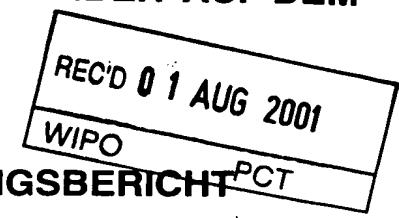
THIS PAGE BLANK (USPTO)

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)



67

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 401088GA	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/DE00/01945	Internationales Anmelde datum (Tag/Monat/Jahr) 10/06/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 14/06/1999	
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK G01N21/75			
Anmelder NOVEMBER AKTIENGESELLSCHAFT... et al.			

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.

2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I Grundlage des Berichts
- II Priorität
- III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erforderliche Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erforderlichen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 07/12/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 30.07.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Stuebner, B Tel. Nr. +49 89 2399 2179



THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE00/01945

I. Grundlag d s Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17): Beschreibung, Seiten:*

1-11 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-28 ursprüngliche Fassung

Zeichnungen, Blätter:

1/2-2/2 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE00/01945

- Beschreibung, Seiten:
- Ansprüche, Nr.:
- Zeichnungen, Blatt:

5. Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche 1-28
	Nein: Ansprüche
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche 1-28
	Nein: Ansprüche
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche 1-28
	Nein: Ansprüche

2. Unterlagen und Erklärungen siehe Beiblatt

VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:
siehe Beiblatt

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(ii) hinsichtlich der Neuheit, der erforderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. In diesem Bericht werden folgende, im Recherchenbericht zitierte Dokumente (D) genannt:
D1: US-A-4687732
D2: WO-A-9848275
D3: EP-A-0762122

2. In D1 (siehe Sp.4, Z.5 bis Sp.9, Z.10; Sp.21, Z.52 bis Sp.22, Z.45) wird ein Verfahren beschrieben, das einige Schritte gemäß Anspruch 1 aufweist.

Das Verfahren nach Anspruch 1 unterscheidet sich durch folgende Merkmale:

- a) das zweite Polymer wird über ein metallisches Cluster an eine zweite Phase gebunden;
- b) als feste Phase wird eine für elektromagnetische Wellen durchlässige Phase verwendet; und
- c) die für elektromagnetische Wellen durchlässige zweite Phase wird durchstrahlt, um eine Änderung der Eigenschaften der reflektierten elektromagnetischen Wellen zu erfassen.

Die Verwendung von metallischen Clustern in derartigen Schichten ist dem Fachmann aus dem einschlägigen Stand der Technik genauso bekannt (siehe z.B. D2, S.1-6) wie reflektierende oder lichtdurchlässige Schichten (siehe D2, S.1, letzter Absatz bzw. D3, S.3 und Fig.1).

Aber aus D1, wie auch aus D2 und D3, erhält der Fachmann keinen Hinweis das Detektionsmolekül bzw. zweite Polymer an einer für elektromagnetische Wellen durchlässigen festen Phase und das Target an einer für elektromagnetische Wellen reflektierenden ersten Phase zu binden und die beiden festen Phasen so in Kontakt zu bringen, daß eine Reaktion bzw. Hybridisierung der beiden Polymere durch eine Änderung der Reflexionseigenschaften beobachtet wird.

Der Gegenstand des Anspruchs 1 beruht somit auf einer erforderischen Tätigkeit und erfüllt damit das in Artikel 33(3) PCT genannte Kriterium.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

3. Wegen entsprechender Gründe beruht auch der klargestellte (siehe Punkt VIII) Gegenstand des Vorrichtungsanspruchs 15 auf einer erfinderischen Tätigkeit.

Dasselbe gilt somit auch für die abhängigen Ansprüche 2-14 und 16-28.

Zu Punkt VIII

Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

4. Sollte die Anmeldung in der regionalen Phase weiterverfolgt werden, so sind außerdem folgende Punkte zu beachten:
 - 4.1 Um die Erfordernisse der Regel 5.1 a) PCT zu erfüllen, sind in der Beschreibung die Dokumente D1 bis D3 zu nennen; der darin enthaltene einschlägige Stand der Technik sollte kurz umrissen werden.
 - 4.2 Die Beschreibung ist an die einzureichenden Ansprüche anzupassen.
 - 4.3 In den Vorrichtungsanspruch 1 sollte folgende für die Erfindung wesentliche Merkmale aufweisen:
Mittel zum Inkontaktbringen der beiden Polymere, zum Durchstrahlen der zweiten Phase und zum Erfassen und Auswerten der reflektierten elektromagnetischen Wellen.
 - 4.4 Um die Erfordernisse der Regel 6.3 b) PCT zu erfüllen, sollten die unabhängigen Ansprüche in zweiteiliger Form abgefaßt werden; diejenigen Merkmale, die in Verbindung miteinander zum Stand der Technik gehören (siehe z.B. D1), sind in den Oberbegriff aufzunehmen.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 401088GA	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/DE00/01945	International filing date (day/month/year) 10 June 2000 (10.06.00)	Priority date (day/month/year) 14 June 1999 (14.06.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC G01N 21/75		
Applicant NOVEMBER AKTIENGESELLSCHAFT GESELLSCHAFT FUER MOLEKULARE MEDIZIN		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet. <input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of _____ sheets.
3. This report contains indications relating to the following items: <ul style="list-style-type: none"> I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input type="checkbox"/> Priority III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input checked="" type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 07 December 2000 (07.12.00)	Date of completion of this report 30 July 2001 (30.07.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE00/01945

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

 the international application as originally filed the description:

pages 1-11, as originally filed

pages _____, filed with the demand

pages _____, filed with the letter of _____

 the claims:

pages 1-28, as originally filed

pages _____, as amended (together with any statement under Article 19

pages _____, filed with the demand

pages _____, filed with the letter of _____

 the drawings:

pages 1/2-2/2, as originally filed

pages _____, filed with the demand

pages _____, filed with the letter of _____

 the sequence listing part of the description:

pages _____, as originally filed

pages _____, filed with the demand

pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

 the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)). the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)). the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

 contained in the international application in written form. filed together with the international application in computer readable form. furnished subsequently to this Authority in written form. furnished subsequently to this Authority in computer readable form. The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished. The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.4. The amendments have resulted in the cancellation of: the description, pages _____ the claims, Nos. _____ the drawings, sheets/fig _____5. This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORTInternational application No.
PCT/DE 00/01945**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1 - 28	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1 - 28	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1 - 28	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

1. This report mentions the following documents cited in the search report (D) :

D1: US-A-4 687 732

D2: WO-A-98/48275

D3: EP-A-0 762 122

2. D1 (see column 4, line 5 - column 9, line 10; column 21, line 52 - column 22, line 45) describes a method which comprises some of the steps according to Claim 1.

The method according to Claim 1 differs by the following features:

- a) the second polymer is bonded to a second phase by means of a metallic cluster;
- b) a phase that is permeable to electromagnetic waves is used as the solid phase; and
- c) the second phase that is permeable to electromagnetic waves is irradiated in such a way as to detect a change in the properties of the reflected electromagnetic waves.

The use of metallic clusters in such layers is known to a person skilled in the art from the relevant

THIS PAGE BLANK (USPTO)

prior art (see, e.g., D2, pages 1-6), as are reflecting and light-transmitting layers (see D2, page 1, last paragraph and D3, page 3 and Fig. 1). However, D1, like D2 and D3, does not suggest to a person skilled in the art bonding the detection molecule or the second polymer to a solid phase that is permeable to electromagnetic waves and bonding the target to a first phase that reflects electromagnetic waves and bringing the two solid phases into contact in such a way that a reaction or hybridisation of the two polymers is monitored by means of a change in the reflection properties.

The subject matter of Claim 1 therefore involves an inventive step and meets the requirement of PCT Article 33(3).

3. For corresponding reasons the clarified (see Box VIII) subject matter of device Claim 15 also involves an inventive step.

The same applies to dependent Claims 2-14 and 16-28.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

4. Should the application be continued in the regional phase the following points have to be taken into account:
 - 4.1 Pursuant to PCT Rule 5.1(a)(ii), the description should cite D1-D3 and briefly outline the relevant prior art disclosed therein.
 - 4.2 The description should be adapted to any claims to be submitted.
 - 4.3 Device Claim 1 ought to contain the following features which are essential to the invention: Means for bringing the two polymers into contact, for radiating the second phase and for detecting and analysing the reflected electromagnetic waves.
 - 4.4 Pursuant to PCT Rule 6.3(b), the independent claims should be drafted in the two-part form; the features known in combination from the prior art (see, e.g., D1) should be set out in a preamble.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Beschreibung

Verfahren und Vorrichtung zur Identifizierung eines Polymers

5 Die Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Vorrichtung zur Identifizierung eines an einer elektromagnetischen Wellen reflektierenden ersten Phase gebundenen ersten Polymers.

Aus der WO 98/48275 ist ein optischer Sensor bekannt, mit dem 10 Nukleinsäuren, Proteine und deren Liganden erfaßt werden können. Zum Nachweis wird der optische Sensor z.B. in eine nukleinsäureenthaltende Lösung getaucht. Nach Spülen und Trocknen des Sensors kann dessen optische Eigenschaft ermittelt werden. - Das Verfahren unter Verwendung des bekannten Sensors erfordert mehrere Schritte; es ist zeitaufwendig.

Aus der WO 97/04129 ist ein Verfahren zum Nachweis von Nukleinsäuresequenzen bekannt, dabei ist eine erste Nukleinsäuresequenz an einer festen Oberfläche immobilisiert. Die Hybridisierung mit einer zweiten komplementären Nukleinsäuresequenz wird mittels oberflächensensitiver Nachweisverfahren unter bestimmten Bedingungen erfaßt.

Die WO 91/02981 beschreibt ein Verfahren zum Nachweis eines 25 Analyten unter Verwendung der Oberflächenplasmonenresonanzspektroskopie. Auch dabei ist ein Analyt an einer Metalloberfläche immobilisiert. Zum Nachweis muß der Analyt wiederum mit einer Lösung in Kontakt gebracht werden.

30 Ferner ist aus der US 5,485,277 ein Sensor zur Durchführung der Oberflächenplasmonenresonanzspektroskopie bekannt. Der Sensor weist einen planaren Wellenleiter mit einer Vielzahl von Reflektorflächen auf.

35 Aufgabe der Erfindung ist es, die Nachteile des Stands der Technik zu beseitigen. Es sollen insbesondere ein Verfahren

und eine Vorrichtung angegeben werden, mit denen an einer festen Phase gebundene Polymere, insbesondere biochemicalische Moleküle, schnell und einfach nachgewiesen werden können.

5 Diese Aufgabe wird durch die Merkmale der Ansprüche 1 und 15 gelöst. Zweckmäßige Weiterbildungen der Erfindung ergeben sich aus den Merkmalen der Ansprüche 2 bis 14 und 16 bis 28.

Nach Maßgabe der Erfindung ist ein Verfahren zur Identifizierung eines an einer elektromagnetischen Wellen reflektierenden ersten Phase gebundenen ersten Polymers mit folgenden Schritten vorgesehen:

15 a) Inkontaktbringen des ersten Polymers mit einem zum ersten Polymer affinen zweiten Polymer, das über metallische Cluster an eine feste für elektromagnetische Wellen durchlässige zweite Phase gebunden ist,

20 b) Durchstrahlen der zweiten Phase mit elektromagnetischen Wellen und

c) Erfassen der Änderung der Eigenschaften der reflektierten elektromagnetischen Wellen.

25 Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren muß das nachzuweisende Polymer, z.B. ein biochemicales Molekül, nicht unbedingt in Lösung vorliegen. Es kann z.B. auch zu Markierungszwecken an einem Festkörper, wie einer Banknote, gebunden sein. Durch einfaches Inkontaktbringen der zweiten für elektromagnetische 30 Wellen durchlässigen Phase und Messung der optischen Eigenschaften des reflektierten Lichts kann sofort ermittelt werden, ob das nachzuweisende Polymer an der ersten festen Phase gebunden ist. Das Verfahren ist schnell und einfach durchführbar.

Vorteilhaftweise werden als elektromagnetische Wellen Licht, vorzugsweise LASER, verwendet. Die Eigenschaften von reflektiertem Licht können besonders einfach ermittelt werden.

5

Als Änderung der Eigenschaft kann die Absorption in einem vorgegebenen Spektrum vor und/oder nach dem Inkontaktbringen des ersten und des zweiten Polymers gemessen werden. Ferner kann bei Verwendung von monochromatischem Licht als Änderung 10 der Eigenschaft die spektrale Verschiebung gemessen werden. Ferner kann als Änderung der Eigenschaft die zeitliche Änderung der Absorption und/oder Reflexion beim Inkontaktbringen und/oder Trennen des ersten und zweiten Polymers gemessen werden. Die Änderung der Eigenschaft kann unter mehreren von 15 einander verschiedenen Einfallswinkeln gemessen werden. Es ist denkbar, auch andere Änderungen der Eigenschaften des reflektierten Lichts zu messen. Die Wahl, welche Änderung erfaßt wird, richtet sich nach den jeweiligen Gegebenheiten.

20 Die metallischen Cluster können unmittelbar auf die zweite Phase aufgedampft oder auch über eine aus dem zweiten Polymer gebildete Schicht an die zweite Phase gebunden sein. Auf der Oberfläche der zweiten Phase kann eine aus dem zweiten Polymer gebildete Schicht aufgebracht sein. Bei dem zweiten Polymer kann es sich z.B. um Poly-(D-glucosamin) handeln. Zwischen der auf der Oberfläche aufgebrachten Schicht und der mit den metallischen Clustern verbundenen Schicht kann mindestens eine aus dem ersten Polymer gebildete Schicht zwischengeschaltet sein. Es kann auch eine aus dem ersten und dem zweiten Polymer gebildete Schichtfolge zwischengeschaltet 25 sein. Das Vorsehen einer solchen Schichtfolge trägt zur Ausbildung besonders deutlich und schnell identifizierbarer Signale bei. Auf der Oberfläche der ersten Phase kann eine aus dem ersten Polymer gebildete Schicht aufgebracht sein. Die 30 Oberfläche kann aus einer Oxidschicht des Metalls, z.B. einer Aluminiumoxidschicht, gebildet sein. Auf der Oberfläche kann 35

auch eine aus dem ersten und dem zweiten Polymer gebildete Schichtfolge vorgesehen sein, wobei die äußerste Schicht und die auf der Oberfläche gebundene Schicht aus dem ersten Polymer gebildet sein kann. Beim ersten Polymer kann es sich z.B. 5 um Polyacrylsäure (=PAS) handeln.

Als erstes und/oder zweites Polymer wird zweckmäßigerweise ein Polynukleotidmolekül wie DNA, RNA, ss-DNA, ss-RNA oder synthetische Analoga davon, Protein, Peptid, Peptidnuklein-10 säure (PNA) oder ein Ligand davon, oder Polyacrylsäure, Poly-(D-glucosamin), Polyethylenimin verwendet. Grundsätzlich eignen sich insbesondere alle biochemischen Moleküle mit rekombinanten Eigenschaften.

15 Beim Schritt lit. a kann auch mindestens ein weiteres an die erste Phase gebundenes Polymer mit dem zweiten Polymer in Kontakt gebracht werden. Das ermöglicht es, gleichzeitig eine Mehrzahl an Identifizierungsversuchen durchzuführen. So kann z.B. aus den Polymeren ein Strichcode oder ein ähnliches Mu-20 ster auf der Oberfläche z.B. der ersten Phase gebildet sein.

Erfindungsgemäß ist bei einer Vorrichtung zur Identifizierung ein an einer elektromagnetische Wellen reflektierenden ersten Phase gebundenes erstes Polymers vorgesehen, daß an die Oberfläche einer zweiten für elektromagnetische Wellen durchlässigen Phase ein zum ersten Polymer affines zweites Polymer 25 über metallische Cluster gebunden ist.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung erlaubt eine schnelle und 30 einfache Identifizierung eines ersten Polymers. Ein Spülen und Trocknen der Vorrichtung ist zur Messung der optischen Eigenschaften der verwendeten elektromagnetischen Wellen nicht erforderlich. Unter Affinität wird verstanden, daß die 35 Polymere durch Wechselwirkungen einen gebundenen oder assozierten Zustand einnehmen können. Solche Bindungen können z.B. Wasserstoffbrückenbindungen, ionische, hydrophobe oder kova-

lente Bindungen sein. Ferner kommen Komplex-Bindungen oder durch sterische Einflüsse hervorgerufene Bindungen in Betracht. Z.B. werden die Stränge zueinander komplementärer Biomoleküle, wie DNA, als affin angesehen; sie können hybridisieren.

Es hat sich als zweckmäßig erwiesen, die metallischen Cluster aus Silber, Gold, Aluminium, Kupfer oder Indium zu bilden. An solche Metalle binden Polymere besonders gut.

10

Als elektromagnetische Wellen kann Licht, vorzugsweise LASER, verwendet werden. Vorteilhafterweise ist die zweite Phase aus einem transparenten Material, wie Kunststoff oder Glas, hergestellt. Das erste und/oder zweite Polymer kann DNA, RNA, Protein, Peptid, Peptidnukleinsäure oder ein Ligand davon, oder Polyacrylsäure, Poly-(D-glucosamin), Polyethylenimin sein. Als Polymer kann aber auch ss-DNA, ss-RNA oder synthetische Analoga davon verwendet werden.

20

Als weiterer Bestandteil der Vorrichtung kann eine Einrichtung zur Bestimmung der optischen Eigenschaften des reflektierten Lichts vorgesehen sein. Mittels der Einrichtung kann die Absorption in einem vorgegebenen Spektrum vor und/oder nach dem Inkontaktbringen des ersten und des zweiten Polymers meßbar sein. Ferner kann mittels der Einrichtung die spektrale Verschiebung des reflektierten Lichts meßbar sein.

30

ZweckmäÙigerweise ist mittels der Einrichtung die optische Eigenschaft unter mehreren voneinander verschiedenen Einfallswinkeln meßbar.

35

Die metallischen Cluster können über eine aus dem zweiten Polymer gebildete Schicht an die zweite Phase gebunden sein. Auf der Oberfläche der zweiten Phase kann ferner eine aus dem zweiten Polymer gebildete Schicht aufgebracht sein. ZweckmäÙigerweise sind außerdem zwischen der auf der Oberfläche vor-

gesehenen Schicht und der mit den metallischen Clustern verbundenen Schicht mindestens eine aus dem ersten Polymer gebildete Schicht zwischengeschaltet ist. Auf der Oberfläche der ersten Phase kann eine aus dem ersten Polymer gebildete Schicht und/oder auf der auf der Oberfläche vorgesehenen Schicht kann eine aus dem zweiten Polymer gebildete Schicht aufgebracht ist. - Der beschrieben Schichtkomplex ermöglicht ein Markierung und eine einfache und schnelle Identifizierung der Markierung.

10

Nachfolgend wird die Erfindung anhand der in der Zeichnung dargestellten Ausführungsbeispiel näher erläutert. Es zeigen:

Fig. 1 eine schematische Ansicht einer Vorrichtung ,

15

Fig. 2 die Vorrichtung nach Fig. 1 im nichthybridisierten Fall,

20

Fig. 3 die Vorrichtung nach Fig. 1 im hybridisierten Fall,

Fig. 4 eine schematische Ansicht einer weiteren Vorrichtung und

Fig. 5 den Nachweis einer Markierung.

25

In den Fig. 1 - 3 ist eine zweite feste Phase beispielsweise aus einem Glasträger 1 hergestellt. Auf einer Oberfläche des Glasträgers 1 befinden sich metallische Cluster 2, z.B. Goldcluster. An die Cluster 2 gebunden ist als zweites Polymer eine einzelsträngige DNA 3. Als erstes Polymer ist eine weitere einzelsträngige DNA 4 an eine Metallfolie 5 gebunden. Die Metallfolie 5 kann wiederum beispielsweise zu Markierungszwecken an Banknoten angebracht sein (hier nicht dargestellt).

35

Sofern die DNA 3 und die weitere DNA 4 in Kontakt gebracht werden, sind zwei Fälle zu unterscheiden:

Im ersten in Fig. 2 gezeigten Fall ist die DNA 3 nicht komplementär zur weiteren DNA 4. Es findet keine Hybridisierung statt. Zwischen der durch die Cluster 2 gebildeten Schicht und der Metallfolie 5 stellt sich ein erster Abstand d_1 ein.

Im zweiten in Fig. 3 gezeigten Fall ist die DNA 3 komplementär zur weiteren DNA 4. Die DNA 3 und die weitere DNA 4 hybridisieren. Es stellt sich ein kleinerer zweiter Abstand d_2 zwischen der durch die Cluster 2 gebildeten Schicht und der Metallfolie 5 ein.

Ein durch den Glasträger 1 einfallender Laserstrahl (hier nicht dargestellt) wird an der durch die Metallfolie 5 reflektiert. Die Eigenschaften des reflektierten Lichts hängen vom Abstand d_1 , d_2 der durch die Cluster 2 gebildeten Schicht von der Metallfolie 5 ab. So ändert sich beispielsweise die Absorption. Durch Messung der Absorption kann auf einfache Weise ermittelt werden, ob eine Hybridisierung vorliegt oder nicht. Das ermöglicht die Identifizierung der ersten Polymers 4.

Zur Herstellung der in den Fig. 1 - 3 gezeigten optischen Sonde wird ein Glasträger 1 mit Gold bedampft. Dazu wird der Glasträger 1 in eine Vakuumkammer gehängt, in welcher gleichzeitig eine Goldfolie plaziert ist. Nach Abpumpen auf 10^{-2} mbar und anschließendes Spülen der Vakuumkammer mit Argongas wird der Druck in der Vakuumkammer auf etwa 10^{-1} mbar eingestellt. Danach wird ein Plasma gezündet, durch welches Goldatome aus der Folie gesputtert werden. Die Goldatome schlagen sich an der Oberfläche des Glasträgers 1 nieder. Bei einem Sputterstrom von 40 mA bildet sich nach etwa 10 Sekunden ein Goldfilm mit einer Massendicke von 5 nm. Danach wird der Goldfilm bei etwa 200° C ausgeheilt. Es bilden sich runde

Goldcluster 2, die für den erwünschten Farbverstärkungseffekt geeignet sind. Anschließend wird der mit Goldclustern 2 beschichtete Glasträger 1 in eine Lösung getaucht, die Oligonukleotide 3 enthält, welche an ihrem 5'-Ende mit einer 5 Thiolgruppe versehen sind. Die Oligonukleotide 3 lagern sich unter Bildung einer Thiolbindung an die Goldcluster an.

Zur Herstellung der mit dem Bezugszeichen 4 und 5 bezeichneten Probe wird beispielsweise ein Aluminiumsubstrat 5 hergenommen. Durch eine definierte elektrochemische Oxidation des 10 Aluminiumsubstrats 5 beispielsweise in 5 %iger Oxalsäure bei 300 mA und etwa 50 V werden durch stufenweise tieferes Eintauchen des Aluminiumsubstrats 5 in die Lösung Oxidschichten unterschiedlicher Dicke erzeugt. Diese Oxidschichten weisen 15 infolge von Interferenzeffekten unterschiedliche Farben auf.

Zur kovalenten Ankopplung von weiteren Oligonukleotiden 4, welche an ihrem 5'-Ende mit Aminogruppen versehen sind, werden die Oxidschichten mit einer eine freie Aminogruppe tragenden Schicht überzogen. Dazu wird das Aluminiumsubstrat 5 20 für etwa 30 Minuten in eine etwa 10 %ige wäßrige Aminopropyltriethoxysilan-Lösung bei einem pH-Wert von etwa 9 getaucht. Anschließend wird das Aluminiumsubstrat mit Wasser gespült und in einem Trocknofen bei etwa 80° C eine Stunde getrocknet. 25

Die so erzeugten silanisierten Aluminiumsubstrate 5 werden dann in eine 2,5 %ige Glutardialdehydlösung, welche 50 mMol/l NaCNBH₃ enthält, für 12 Stunden inkubiert. Anschließend wird 30 gründlich mit Wasser gewaschen.

Zur Anbindung der weiteren Oligonukleotide 4 werden die Aluminiumsubstrate 5 über Nacht bei 4° C in einer wäßrigen Pufferlösung inkubiert, welche weitere Oligonukleotide 4 in einer Konzentration von 1 µMol/l, 0,1 x PBS-Puffer und 35 50 mMol/l NaCNBH₃ enthalten. Danach werden die Aluminiumsubstrate

5 nochmals gründlich mit Wasser gespült. Sie weisen dann kovalent gebundene weitere Oligonukleotide 4 an ihrer Oberfläche auf.

5 Im Hinblick auf weitere Einzelheiten, insbesondere die Größe der Cluster 2 sowie die Abstandsparameter, wird auf die WO 98/48275 verwiesen, deren Offenbarungsgehalt hiermit einbezogen wird.

10 Zum Nachweis einer Hybridisierung zwischen der DNA 3 bzw. dem Detektoroligonukleotid und der weiteren DNA 4 bzw. dem Markierungsoligonukleotid werden der Glasträger 1 und die Metallfolie 5, z.B. das nach dem vorgenannten Verfahren hergestellte Aluminiumsubstrat, aufeinander gepreßt. Infolge unterschiedlicher Abstände zwischen der reflektierenden Aluminiumoberfläche und den Goldclustern 2 sind charakteristische Farbmuster erkennbar. Diese lassen darauf schließen, ob eine Hybridisierung zwischen dem Markierungs- und dem Detektoroligonukleotid vorliegt oder nicht.

15

20 In Fig. 4 ist ein weiteres Ausführungsbeispiel der Erfindung gezeigt. Auf einer aus Aluminium hergestellten Metallfolie 5 befindet sich eine Aluminiumoxidschicht 6. Die Aluminiumoxid- schicht 6 ist überdeckt von einer PSA-Schicht 7. Darüber folgt eine Poly-(D-glucosamin)-Schicht 8. Es sind mehrere solcher aus PAS und Poly-(D-glucosamin) bestehende Schichtfolgen vorgesehen. Die oberste Schicht wird durch eine PAS- Schicht 7 gebildet.

25

30 Die Sonde besteht aus einem Glasträger 1, welcher das Substrat bildet. Auf dessen Oberfläche ist eine Poly-(D- glucosamin)-Schicht 8 vorgesehen. Darüber lagert eine PAS- Schicht 7. Es sind mehrere aus Poly-(D-glucosamin) 8 und PAS 7 bestehende Schichtabfolgen vorgesehen. Auf einer Poly-(D- glucosamin)-Schicht 8 in der Nähe der Oberfläche sind Goldcluster 2 gebunden. Darüber lagert eine weitere Poly-(D-

35

glucosamin)-Schicht 8. Diese ist zu Testzwecken abschnittsweise überlagert von einer PAS-Schicht 7.

Zur Herstellung der beschichteten Aluminiumfolie 5 wird diese 5 durch abwechselndes Eintauchen in eine Polyacrylsäure enthaltende Lösung sowie eine Poly-(D-glucosamin)-Lösung beschichtet. Die Beschichtungszeit hat jeweils 15 Minuten und die Konzentration der Lösungen 0,5 g/l betragen. Zur Beschichtung mit den Goldclustern 2 wird die Sonde in eine Lösung getaucht, die etwa 0,4 % Goldcluster mit einem Durchmesser von 10 25 nm enthält. Die Goldcluster 2 binden durch adsorptive Kräfte. Anschließend wird die Sonde nochmals in eine Poly-(D-glucosamin)-Lösung getaucht, so daß die Goldcluster in die Schichtabfolge eingepackt sind. Zum Funktionsnachweis des 15 Verfahrens ist die Sonde abschließend zur Hälfte in PAS getaucht worden. Die Sonde ist so abschnittsweise mit einer PAS-Schicht 7 überzogen.

Bei der vorbeschriebenen Anordnung ist der Anschaulichkeit 20 halber die Markierung auf der Sonde aufgebracht. In der Praxis wird man die Markierung in analoger Weise auf der Probe vorsehen.

Fig. 5 zeigt den Kontakt der kreisförmigen Sonde mit dem beschichteten Aluminiumoxidsubstrat 5. Darin ist eine Grenzlinie erkennbar, welche von links oben nach rechts unten verläuft. Der helle Bereich entspricht der mit einer Poly-(D-glucosamin)-Schicht 8 beschichtete Bereich der Sonde. Der dunkle Bereich entspricht dem Abschnitt der Sonde, welcher an 25 seiner Oberfläche die PAS-Schicht 7 trägt. Infolge der repulsiven Wechselwirkung der oberflächlichen PAS-Schicht 7 der Sonde mit der PAS-Schicht 7 des Substrats kommt es zu einer Lichtreflexion, welche anders ist, als die im Kontaktbereich 30 der Poly-(D-glucosamin)-Schicht 8 der Sonde, welche attraktiv mit der PAS-Schicht 7 des Aluminiumsubstrats 5 wechselwirkt. 35 Es ist also klar unterscheidbar, ob eine auf dem Aluminium-

11

substrat 5 aufgebrachte, z.B. aus PAS oder einem anderen Polymer, insbesondere einem Biopolymer, gebildete Markierung affin ist zu der Sonde.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Identifizierung eines an einer elektromagnetischen Wellen reflektierenden ersten Phase (5) gebundenen ersten Polymers (4, 7) mit folgenden Schritten:
 - a) Inkontaktbringen des ersten Polymers (4, 7) mit einem zum ersten Polymer (4, 7) affinen zweiten Polymer (3, 8), das über metallische Cluster (2) an eine feste für elektromagnetische Wellen durchlässige zweite Phase (1) gebundenen ist,
 - b) Durchstrahlen der zweiten Phase (1) mit elektromagnetischen Wellen und
 - c) Erfassen der Änderung der Eigenschaften der reflektierten elektromagnetischen Wellen.
2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei als elektromagnetische Wellen Licht, vorzugsweise LASER, verwendet werden.
3. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei als Änderung der Eigenschaft die Absorption in einem vorgegebenen Spektrum vor und/oder nach dem Inkontaktbringen des ersten (4, 7) mit dem zweiten Polymers (3, 8) gemessen wird.
4. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei bei Verwendung von monochromatischem Licht als Änderung der Eigenschaft die spektrale Verschiebung gemessen wird.
5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei als Änderung der Eigenschaft die zeitliche Änderung der Absorption und/oder Reflexion beim Inkontaktbringen und/oder Trennen des ersten (4, 7) und zweiten Polymers (3, 8) gemessen wird.

13

6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Änderung der Eigenschaft unter mehreren voneinander verschiedenen Einfallswinkeln gemessen wird.

5 7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die metallischen Cluster (2) unmittelbar auf die zweite Phase (1) aufgedampft oder über eine aus dem zweiten Polymer (3, 8) gebildete Schicht an die zweite Phase (1) gebunden sind.

10

8. Verfahren nach Anspruch 7, wobei auf der Oberfläche der zweiten Phase (1) eine aus dem zweiten Polymer (3, 8) gebildete Schicht aufgebracht ist.

15

9. Verfahren nach Anspruch 8, wobei zwischen der auf der Oberfläche aufgebrachten Schicht und der mit den metallischen Clustern (2) verbundenen Schicht mindestens eine aus dem ersten Polymer (4, 7) gebildete Schicht zwischengeschaltet ist.

20

10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei auf der Oberfläche der ersten Phase (5) eine aus dem ersten Polymer (4, 7) gebildete Schicht aufgebracht ist.

25

11. Verfahren nach Anspruch 10, wobei auf der auf der Oberfläche eine aus dem ersten (4, 7) und dem zweiten Polymer (3, 8) gebildete Schichtfolge aufgebracht ist.

30

12. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei als erstes (4, 7) und/oder zweites Polymer (3, 8) DNA, RNA, ss-DNA, ss-RNA oder synthetische Analoga davon, Protein, Peptid, Peptidnukleinsäure (PNA) oder ein Ligand davon, oder Polyacrylsäure, Polyethylenimin, Poly-(D-glucosamin) verwendet wird/werden.

35

13. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei beim Schritt lit. a mindestens ein weiteres an die erste Phase (5) gebundenes Polymer mit dem zweiten Polymer (3, 8) in Kontakt gebracht wird.

5

14. Verfahren nach Anspruch 13, wobei die Polymere (3, 4, 7, 8) an der ersten Phase (5) in Form eines Strichcodes aufgebracht sind.

10 15. Vorrichtung zur Identifizierung eines an einer elektromagnetischen Wellen reflektierenden ersten Phase (5) gebundenen ersten Polymers (4, 7), wobei an die Oberfläche einer zweiten für elektromagnetische Wellen durchlässigen Phase (1) ein zum ersten Polymer (4, 7) affines zweites Polymer (3, 8) über metallische Cluster (2) gebunden ist.

15 16. Vorrichtung nach Anspruch 15, wobei die metallischen Cluster (2) aus Silber, Gold, Aluminium, Kupfer oder Indium gebildet sind.

20

17. Vorrichtung nach Anspruch 15 oder 16, wobei die elektromagnetischen Wellen Licht, vorzugsweise LASER, sind.

25 18. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 15 bis 17, wobei die zweite Phase (1) aus einem transparenten Material, wie Kunststoff oder Glas, hergestellt ist.

30 19. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 15 bis 18, wobei das erste (4, 7) und/oder zweite Polymer (3, 8) DNA, RNA, ss-DNA, ss-RNA oder synthetische Analoga davon, Protein, Peptid, Peptidnukleinsäure (PNA) oder ein Ligand davon, oder Polyacrylsäure, Poly-(D-glucosamin), Polyethylenimin ist.

20. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 15 bis 19, wobei eine Einrichtung zur Bestimmung der optischen Eigenschaft des reflektierten Lichts vorgesehen ist.
- 5 21. Vorrichtung nach Anspruch 20, wobei mittels der Einrichtung die Absorption in einem vorgegebenen Spektrum vor und/oder nach dem Inkontaktbringen des ersten (4, 7) und des zweiten Polymers (3, 8) meßbar ist.
- 10 22. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 20 oder 21, wobei mittels der Einrichtung die spektrale Verschiebung des reflektierten Lichts meßbar ist.
- 15 23. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 15 bis 23, wobei mittels der Einrichtung die optische Eigenschaft unter mehreren voneinander verschiedenen Einfallswinkeln meßbar ist.
- 20 24. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 15 bis 23, wobei die metallischen Cluster (2) über eine aus dem zweiten Polymer (3, 8) gebildete Schicht an die zweite Phase (1) gebunden sind.
- 25 25. Vorrichtung nach Anspruch 24, wobei auf der Oberfläche der zweiten Phase (1) eine aus dem zweiten Polymer (3, 8) gebildete Schicht aufgebracht ist.
- 30 26. Vorrichtung nach Anspruch 25, wobei zwischen der auf der Oberfläche vorgesehenen Schicht und der mit den metallischen Clustern (2) verbundenen Schicht mindestens eine aus dem ersten Polymer (4, 7) gebildete Schicht zwischen- geschaltet ist.
- 35 27. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 15 bis 26, wobei auf der Oberfläche der ersten Phase (5) eine aus dem ersten Polymer (4, 7) gebildete Schicht aufgebracht ist.

28. Vorrichtung nach Anspruch 27, wobei auf der auf der Oberfläche vorgesehenen Schicht eine aus dem zweiten Polymer (3, 8) gebildete Schicht aufgebracht ist.

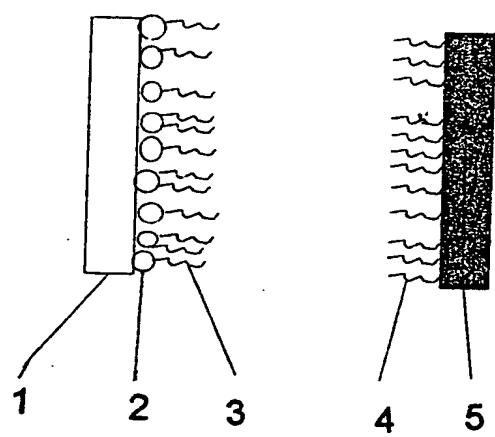


Fig. 1

THIS PAGE BLANK (USPTO)

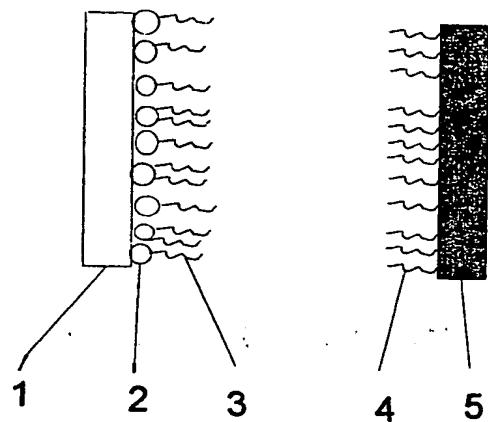


Fig. 1

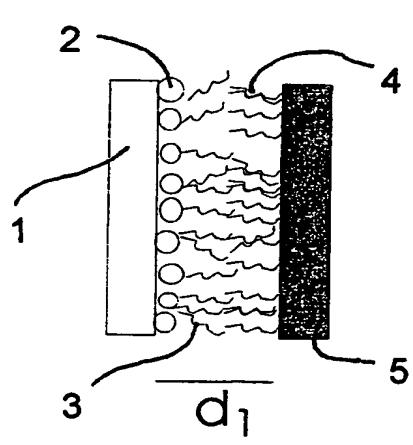


Fig. 2

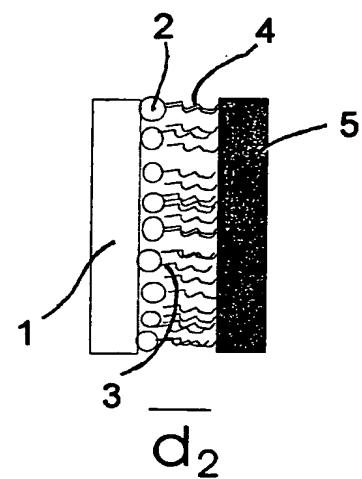


Fig. 3

THIS PAGE BLANK (USPTO)

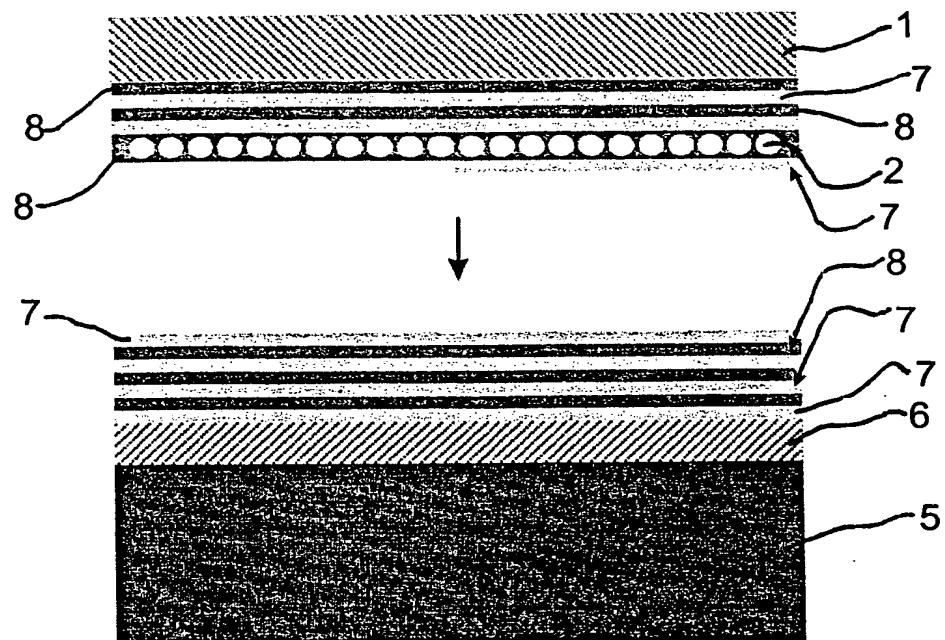


Fig. 4

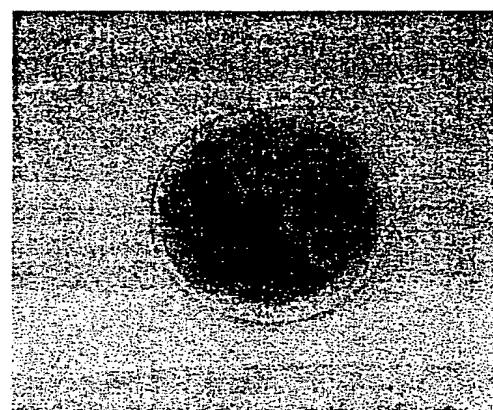


Fig. 5

THIS PAGE BLANK (USPTO)